

**Experimentelle, tryptische Pankreatitis an Hunden
durch selektive, intraarterielle Applikation von Bradykinin**

Burkhard Metz
Mainz 1971

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Bredt)

Experimentelle, tryptische Pankreatitis an Hunden
durch selektive, intraarterielle Applikation von Bradykinin

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Burkhard Metz
aus Breslau

Mainz 1971



Referent: Prof. Dr. med. F. K. Kössling

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Bredt

Dekan: Prof. Dr. med. K. H. Bäßler

Tag der mündl. Prüfung: 9. 11. 1972

Inhalt

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	1
1.1 Pathogenese der tryptischen Pankreatitis	1
1.2 Kininhormone: Physiologie und Pathophysiologie	6
2. Problemstellung	12
3. Material und Methodik	13
4. Ergebnisse	16
5. Diskussion	22
6. Zusammenfassung	27
7. Literatur	28

1. Einleitung

Die tryptische oder autodigestive Pankreatitis ist auch heute noch eine recht seltene Erkrankung. Allerdings ist eine deutliche Zunahme im menschlichen Obduktionsgut festzustellen (Tabelle I). Aufgrund der relativ schlechten Prognose und der Eigenart ihrer Pathogenese, die noch nicht restlos geklärt zu sein scheint, gewinnt sie aber eine geradezu beispielhafte Bedeutung für die Organspezifität einer Erkrankung (BECKER 1961, 1964).

Tab. I: Prozentualer Anteil der tryptischen Pankreatitis beim menschlichen Obduktionsgut

CHIARI	1911	0,25 %	MOLANDER	1946	0,40 %
MÖNCH	1924	0,26 %	CHAUMONT	1954	1,00 %
GRUBER	1929	0,35 %	WANKE	1968	1,02 %
HAMPERL	1933	0,30 %	ZÜGE	1969	1,65 %

1.1 Pathogenese der tryptischen Pankreatitis

Es werden hauptsächlich drei Theorien zur Pathogenese der tryptischen Pankreatitis diskutiert: Die kanalikuläre Theorie geht auf OPIE (1901) und HALSTEAD (1901) zurück, die erstmals den biliopankreatischen Reflux als ursächlich für die Entstehung einer tryptischen Pankreatitis erörterten, nachdem sie bei einer Obduktion einen Papillenstein aufgefunden hatten. Als Voraussetzung muß natürlich in diesem Falle gelten, daß der Stein zwar die Papilla Vateri verschließt,

aber ein Reflux vom Gallengang- in das Pankreasgangsystem dennoch möglich ist.

Eine vaskuläre Theorie stellten POPPER, NECHELES und RUSSEL (1948) heraus. Sie konnten durch Unterbindung der Pankreasarterie bei vorhandenem Speicheloedem des Organs eine tryptische Pankreatitis erzeugen. Hierbei war beachtenswert, daß es bei nicht vorgeschädigtem Pankreas nur zur Ausbildung einer ischämischen Nekrose kam.

Die pathophysiologischen Grundlagen der sogenannten "nervalen Pankreatitis" hat BLEYL (1963) aufgrund von drei autopsisch gesicherten Krankheitsverläufen erörtert: Da der Vagotonus einerseits für die Proteochylie, der Sympathikus andererseits für die Hydrochylie verantwortlich ist, kann es nach unphysiologischen Reizen dieses Systems zu einer Dyschylie oder zu einer übermäßigen Stoffwechselbelastung kommen (BLEYL 1963; ZÜGE 1969). So sind auch die von BLEYL (1963) angeführten Fälle von akuter hämorrhagischer Pankreatitis - nach Vergiftung mit Systox, einem Cholinesterasehemmer, nach Kehlkopfexstirpation mit anschließender parasymphischer Reizüberflutung und bei ebenfalls parasymphischer Reizung durch ein vorliegendes Pinealom - zu verstehen.

Wesentliche pathogenetische Erkenntnisse für die Entstehung der tryptischen Pankreatitis erbrachten experimentelle Untersuchungen an Tieren (NEMIR und DRABKIN 1956; CREUTZFELD, SÖLING und KETTERER 1963;

THAL, KOBOLD und HOLLENBERG 1963; HAIG und THOMPSON 1964; KATZ, SILVERSTEIN, KOBOLD und THAL 1964; POPPER, NECHELES und RUSSEL 1948; DOERR und BECKER 1961; BECKER 1964; KÖSSLING, NAGEL und SCHÄFER 1967; BLÜMEL und GRÖZINGER 1966; WANKE 1968; Mc CUTCHEON 1968). Diese zeigten, daß man nicht schlechthin einen einzigen pathogenetischen Faktor für diese typische Erkrankung eines Organs verantwortlich machen kann. Vielmehr ist ihre Pathogenese ein komplexes Ereignis.

Vier Faktoren sind als Voraussetzung für das Entstehen einer tryptischen Pankreatitis herauszustellen (BECKER 1961):

1. Sekretionsreiz
 2. Abflußhindernis
- } Speicheloedem
3. Gewebsschädigung der Azinusepithelien, d. h. Schädigung des Eigenstoffwechsels
 4. Fermentaktivierung

Für die Entstehung der Speichelstauung bzw. des Speichelödems ist eine Abflußbehinderung des Drüsensekretes und eine Sekretlockung entscheidend (BECKER 1957, 1961, 1964; DOERR und BECKER 1961; HOFERICHTER 1964). Die Sekretionsanregung kann durch verschiedene Faktoren hervorgerufen werden: Während im Experiment Sekretin (saftreiche, fermentarme Sekretion) oder Pankreozymin (fermentreiche, saftarme Sekretion) benutzt werden, dürfte klinisch eine alimentäre Stimulation der Drüse die Hauptursache spielen; daneben kann die Sekretion durch zentrale oder periphere nervale Alterationen im Verlauf oder Kerngebiet des Vagus angeregt werden. Die Abfluß-

behinderung kann durch einen Papillenstein, wie schon von OPIE (1901) und HALSTEAD (1901) erwähnt, durch einen Tumor, durch papilläre Abfaltungen, intraduktuläre Papillome oder Epithelmetaplasien hervorgerufen werden. Man sollte annehmen, daß der intraduktuläre Druck nach einem Abflußhindernis rasch ansteigt und sich bald ein Gleichgewicht zwischen dem Ganginnendruck und dem Sekretionsdruck einstellt, und so zu einer Sistierung der Sekretion führt. Wenn aber die weitere Sekretion der Azini erzwungen wird und somit der intraduktuläre Druck weiter ansteigt, kommt es zu Epithelabflachungen, Druckatrophien und Einrissen am Gangsystem. Durch die weiterhin bestehende Sekretion wird der fermenthaltige Pankreassaft durch die Isthmusabschnitte der Ausführungsgänge in die Umgebung abgepreßt. - Es kommt zum Speicheloedem (BECKER 1957, 1964; DOERR, DIEZEL und GRÖZINGER 1965). - Dieses abgepreßte Speicheloedem und die in ihm vorhandenen Pro-Fermente können von den Kapillaren aufgesogen werden. Sie treten dann im Blut als sogenannte Fermententgleisung (KATSCH 1925) in Erscheinung. Während einerseits nur die Isthmen als Orte der Fermententgleisung angesehen werden (BECKER 1957), konnten DOERR, DIEZEL und GRÖZINGER (1965) einen Sekretrückstau auch an der Zellbasis durch Parapedese nachweisen. - Die Fermententgleisung stellt beim Menschen neben den klinischen Zeichen ein wichtiges Diagnostikum der akuten Pankreatitis dar.

Durch energieliefernde Prozesse wird die Integrität der Azinuszellen - z. B. gegen tryptische Fermente - gewährleistet. Eine tryptische Nekrose kann nur dann entstehen, wenn der Stoffwechsel und somit das Zellprotein der Azinuszellen verändert werden kann, und dadurch die Zelle für die Fermente angreifbar wird (BECKER 1957). Wichtige Voraussetzung für das Entstehen einer tryptischen Nekrose sind also einerseits der Fermentgehalt und die Fermentaktivierung des Exsudates und andererseits die Senkung des Zellstoffwechsels.

Die frühere Lehrmeinung von der Entstehung der autodigestiven Pankreatitis durch Trypsinaktivierung wird inzwischen von vielen Autoren in Zweifel gezogen (CREUTZFELD, SÖLING und KETTERER 1963; SCHÖN und HENNING 1963; SCHMIDT und CREUTZFELD 1966; SCHMIDT, CREUTZFELD und HABERMANN 1967). Teils werden Hämin-Abbauprodukte (SCHÖN und HENNING 1963; SCHMIDT und CREUTZFELD 1966), zum anderen Teil Lipasen (WANKE 1968), hier insbesondere die Phospholipase A (SCHMIDT, CREUTZFELD und HABERMANN 1967), die auch durch regurgitierten Duodenalininhalt (Mc CUTCHEON 1968) aktiviert werden könnten (WANKE 1968), an die Stelle des Trypsins gesetzt. Andere Theorien wurden von WANKE (1968) angegeben: Als Substrat zur Erzeugung einer tryptischen Pankreatitis benutzte er Na-Taurocholat, Milchsäure, Lipofundin und Olivenöl. Aufgrund der gefundenen morphologischen Befunde kam er zu dem Schluß, daß ein

Reflux von Galle allein durch zytotoxische Wirkung eine sogenannte "primär nicht-enzymatische Galle-Pankreatitis" nach sich zieht. Der Reflux eines fein emulgierten fettreichen Chymus bei Überdehnung von Duodenum und Erschlaffung des Sphincter Oddi führt zu gesteigerter Lipaseproduktion, darauf einsetzender Triglyzeridspaltung und Azidose, die als Aktivierungsoptimum für die Proteasen erforderlich ist. Hierbei ist die Refluxmenge und die Konzentration derselben entscheidend für die Schnelligkeit und die Ausbreitung des Parenchymunterganges. Diese Form nennt WANKE (1968) die "lipolytisch-proteolytische Pankreatitis".

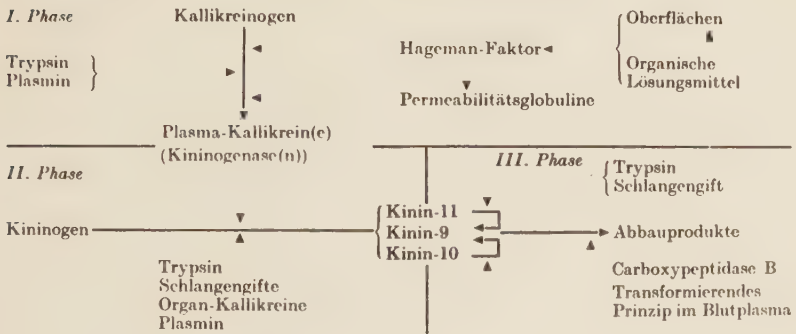
1.2 Kininhormone: Physiologie und Pathophysiologie

1949 entdeckten ROCHA E SILVA, BERALDO und ROSENFELD eine Substanz, die sie aufgrund ihrer Wirkung - langsam ablaufende Kontraktionen am isolierten Meerschweinchendarm - Bradykinin nannten. Ihre hauptsächliche Wirkung besteht in der Erregung glattmuskulärer Organe, Erhöhung der Gefäßpermeabilität, Senkung des Blutdrucks durch extreme Vasodilatation und Erzeugung von Schmerz. Es ist der bis heute stärkste bekannte Vasodilatator. Erst 1960 gelang ELLIOTT, LEWIS und HORTON die Strukturaufklärung dieser biologisch hochwirksamen Substanz. Es handelt sich um ein aus neun Aminosäuren bestehendes Polypeptid.

Neben Bradykinin (Kinin 9) sind noch das Dekapeptid

Kallidin (Kinin 10) und Kinin 11, ein Undekapeptid, bekannt geworden. Zwischen diesen Kininen bestehen keinerlei qualitative, sondern nur quantitative Wirkunterschiede (CERLETTI und STÜRMER 1961; HAMBERG 1962; HABERMANN 1966). Ihre Vorstufen zirkulieren als Plasmaproteine (Kininogene) im Blut, zu deren Aktivierung es eines bestimmten Systems bedarf. Dieses Kininsystem ist etwa gleich dem Gerinnungssystem gebaut, so daß es zwar das lokale Freiwerden der aktiven Substanz ermöglicht, eine generalisierte Aktivierung aber verhütet. Das Kininsystem zeigt hier eine Querverbindung zum Gerinnungsschema, da eine Aktivierung von Kininogenasen (Plasmakallikrein) durch den Hageman-Faktor möglich ist. In der zweiten Phase wird durch das aktivierte Kallikrein Kininogen zum wirksamen Kinin aktiviert (HABERMANN 1966). Außer durch Plasmakallikrein entsteht Bradykinin auch durch die Einwirkung von Trypsin, Schlangengiften, Organkallikrein und Plasmin. Im weiteren Verlauf wird es dann sehr schnell durch Plasma und gewebeeigene Enzyme, die reichlich auch im Blut in aktivierter Form vorkommen, abgebaut (WERLE 1963; HABERMANN 1966; STÜRMER 1966; siehe Tab. II).

Tab. II: Bildung und Abbau der Plasmakinine
(nach E. HABERMANN 1966)



Aufgrund seiner verschiedenen Wirkung wird eine Beteiligung des Kininsystems bei den verschiedensten Schockformen (CERLETTI und STÜRMER 1961; CREUTZFELD, SCHMIDT und HARBACH 1965; THAL und SARDESAI 1965; GREEF 1966; GREEF, SCHARNAGEL, LÜHRUND und STROBACH 1966), bei der Peritonitis (MAYER 1965; NAGEL 1965, 1966), bei der Pankreatitis (KERN 1961; HILTON und JONES 1963; THAL, KOBOLD und HOLLENBERG 1963; WERLE 1963; RYAN, MOFFAT und THOMPSON 1965; BLÜMEL und GRÖZINGER 1966; HABERMANN 1966, 1968; STÜRMER 1966; KÖSSLING, NAGEL und SCHÄFER 1967), beim Dumping-Syndrom (BLÜMEL, KLAUSER, NEUMAYR, PESCHL und RETTENBACHER-TEUBNER 1967) und möglicherweise auch beim Gichtanfall (HABERMANN 1966) sowie bei allergischen Vorgängen (SIEGEL und WERNER 1965) diskutiert. Da auch

bei entzündlichen Prozessen kininwirksame Substanzen von Bedeutung sein dürften (LEWIS 1959; CERLETTI und STÜRMER 1961; STÜRMER 1966), können wahrscheinlich noch mehr Krankheitsbilder mit einer Kininliberierung einhergehen, als bisher angenommen wird. Beim angioneurotischen Oedem und beim Carcinoidsyndrom scheint ihre Beteiligung sicher zu sein (HABERMANN 1966; STÜRMER 1966).

Die mögliche pathogenetische Bedeutung von Kininen bei der tryptischen Pankreatitis wurde erstmals durch die Versuche von NEMIR und DRABKIN (1956) wahrscheinlich gemacht. Sie erzeugten durch intraduktuläre Injektion von mit aktiviertem Trypsin inkubiertem Blut eine experimentelle Pankreatitis beim Hund und führten dies auf das Entstehen einer toxischen Substanz zurück. Diese toxische Substanz dürfte nach heutigen Erkenntnissen mit den Kininen identisch sein. Da bei diesen Experimenten das Inkubat durch Bakterien verunreinigt war, scheinen die Versuche von ANDERSON (1961) sowie ANDERSON und BERGAN (1961) besser verwertbar. Diese inkubierten unter sterilen Bedingungen Blut mit Trypsin über 24 Stunden bei 37 ° C. Nach intraduktulärer Injektion konnten sie hiermit bei Hunden eine tryptische Pankreatitis hervorrufen. DOERR und BECKER (1961), HOFERICHTER, NEMIR und DRABKIN (1962) sowie HOFERICHTER (1964) konnten durch eigene Experimente dies bestätigen.

THAL, KOBOLD und HOLLENBERG (1963) induzierten bei Hunden eine Gallepankreatitis und maßten den Spiegel der "vasoaktiven Substanz", den sie erstmals mit Kallidin

und Bradykinin gleichsetzten und so auch die Frage nach der pathophysiologischen Bedeutung der Kinine bei der tryptischen Pankreatitis aufwarfen bzw. deren Beteiligung wahrscheinlich machten. Sie konnten nach 30 Minuten einen steilen Anstieg der vasoaktiven Substanz bemerken und fanden eine Übereinstimmung zwischen deren Spiegel und dem Schweregrad der Krankheit. Sie stellten die pathophysiologischen Vorgänge wie Oedem, Schmerz, Aszites und Hypotension in Beziehung zur Entstehung proteolytischer, kininformender Enzyme. Auch KATZ, SILVERSTEIN, KOBOLD und THAL (1964), die sowohl die "proteolytische" als auch die "vasoaktive Substanz" maßen, konnten eine Relation zu der Schwere des Krankheitsbildes nachweisen. HILTON und JONES (1963) legten einen Vergleich mit der glandula submandibularis nahe, in der bei sekretorischer Aktivität ein kininformendes Enzym frei wird, das für die begleitende Vasodilatation verantwortlich gemacht wurde. Da Kallikrein im Pankreas durch vagale Reize, Sekretin und Pankreozymin physiologisch freigesetzt wird, wäre die Möglichkeit, über eine durch Kallikrein induzierte Kininfreisetzung eine funktionelle Vasodilatation zu erreichen, gegeben (LEWIS 1959; HILTON und JONES 1963). Auch WERLE (1963) und HABERMANN (1966) schlossen sich dieser Vorstellung an.

RYAN, MOFFAT und THOMPSON (1965) stellten bei der Pankreatitis einen bleibenden hohen Bradykininogenverlust fest und schlossen daraus auf eine Bradykininentstehung. Dieser Kininogenspiegel wird nach Gabe des in

die Therapie eingeführten Proteasenhemmstoffes (Trasylol) weit weniger herabgesetzt, so daß die Bradykininentstehung gehemmt zu werden scheint.

Die starken Schmerzen, verbunden mit dem Schockgeschehen, lassen die entscheidende Mitbeteiligung der Kinine bei der Entstehung der Pankreatitis wahrscheinlich erscheinen, da auch durch eine nur lokale Wirkung - die den Kininen ja ausschließlich zugesprochen wird - ein so großer Volumenverlust hervorgerufen werden kann, um das Schockgeschehen hervorzurufen. Auch die kurze Halbwertszeit des Bradykinins (HABERMANN 1966) stellt kein Gegenargument dar, zumal bei leicht niedrigem pH der Abbau des Bradykinins verlangsamt vor sich geht. Da es bis heute noch nicht möglich geworden ist, eine exakte Kininbestimmung durchzuführen, kann nur anhand der Kininogenbestimmung auf eine Beteiligung der Kinine geschlossen werden (MAYER 1965; NAGEL 1965; GREEF 1966; GREEF, SCHARNAGEL, LÜHRUND und STROBACH 1966).

Diese Versuche zeigen, daß neben den eingangs angeführten vier Faktoren auch vasoaktive Substanzen bei der Entstehung der tryptischen Pankreatitis eine wichtige Rolle zu spielen scheinen.

2. Problemstellung

Nach den vorliegenden Erläuterungen zur Pathogenese der tryptischen Pankreatitis erschien die folgende experimentelle Fragestellung sinnvoll: Es sollte geprüft werden, welche Wirkung eine selektive intraarterielle Injektion von Bradykinin auf das Pankreas und im besonderen bei vorbestehendem Speicheloedem nach sich zieht.

3. Material und Methodik

Die Versuche wurden an 17 Hunden durchgeführt, die nach der angewandten Operationstechnik in sechs Gruppen aufgeteilt werden. Die Tiere hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 20 bis 25 kg. Vor der Operation bekamen sie 24 Stunden keine Nahrung zugeführt. Die Operationen erfolgten jeweils nach Praemedikation mit einem Atropin-Dolantin-Gemisch in Nembutal-Narkose. Nach der Operation durften die Tiere sofort trinken und Nahrung zu sich nehmen.

Gruppe I: Zwei Tiere (K 1, K 2)

Bauchöffnung und Mobilisierung des Duodenum. Aufsuchen des ductus pancreaticus accessorius (Santorini) an seiner Eintrittsstelle in das Duodenum. Freipräparieren und Anschlingen der arteria pancreatico-duodenalis. Ligatur des Pankreas-Ausführungsganges. Anschließend Injektion von 20 ug Bradykinin in die arteria pancreatico-duodenalis.

Sekretlockung bei Hund K 1 mit 5 ml Sekretin bei Beginn der Operation i.v., bei Hund K 2 mit je 0,005 mg Pilocarpin eine halbe Stunde vor der Operation i.m. und bei Beginn der Operation i.v.

Hund K 1 kam aufgrund eines Narkosezwischenfalles sofort postoperativ ad exitum. Tötung des Hundes K 2 nach 6 Stunden.

Gruppe II: Zwei Versuchstiere (K 3, K 4)

Gleiche Operationstechnik.

Sekretlockung mit jeweils 5 ml Cecekin praeoperativ und eine halbe Stunde nach gesetzter Gangligatur i.v. Tötung von K 3 nach 6 Stunden, K 4 nach 40 Stunden.

Gruppe III: Vier Versuchstiere (K 5 - K 8)

Operationstechnik wie bei Gruppe I.

Sekretlockung nach gesetzter Gangligatur mit 5 ml Cecekin i.v. Die intraarterielle Applikation von 20 ug Bradykinin erfolgte erst nach sichtbarer Ausbildung eines Speicheloedems. Tötung der Tiere nach 40 Stunden.

Gruppe IV: Ein Versuchstier (K 9)

Operationstechnik wie bei Gruppe I ohne Aufsuchen der arteria pancreatico-duodenalis.

Sekretlockung mit 10 ml Sekretin i.v. Nach Ausbildung eines Speicheloedems 40 ug Bradykinin i.v. Tötung des Tieres nach 40 Stunden.

Gruppe V: Sechs Versuchstiere (K 10 - K 15)

Operation wie bei Gruppe I. Zusätzliche Injektion von 10 ml physiologischer Kochsalzlösung intraductulär unter einem Druck von 15 cm/H₂O. Anschließend Gangligatur.

Sekretionsreiz mit 10 ml Cecekin i.v. Intraarterielle Injektion von 50 ug Bradykinin nach Ausbildung eines sichtbaren Pankreas-Oedems. Tötung der Tiere nach 40 Stunden.

Gruppe VI (Kontrollgruppe): Zwei Versuchstiere (K 16, K 17)
Laparatomie und Injektion von 20 bzw. 50 ug Bradykinin
in die arteria pancreatico-duodenalis. Tötung der Tiere
nach 6 Stunden.

Zur histologischen Untersuchung gelangten sowohl
Gewebsblöckchen aus dem Pankreas-Corpus-Bereich als auch
aus den Pankreasschwänzen; weiterhin wurden Teile von
Lunge, Herz, Milz, Leber und Nieren entnommen. Die Organ-
teilchen wurden in 10 %igem Formalin fixiert, anschlie-
ßend Paraffineinbettung; nach Färbung mit verschiedenen
Methoden (HE, van Gieson, Goldner, PAS) histologische
Untersuchung.

Tab. III: Versuchsanordnung

Gruppe	I		II		III	IV	V	VI	
Versuchstier	K1	K2	K3	K4	K5-K8	K9	K10-K15	K16	K17
Gangligatur	+		+		+	+	+	Ø	Ø
Sekretlockung	+		+		+	+	+	Ø	Ø
NaCl i.duct.	Ø		Ø		Ø	Ø	+	Ø	Ø
<u>BRADYKININ</u> (ug)	20		20		20	40	50	20	50
vor	+		+		Ø	Ø	Ø	+	+
i.a. Sp.-Oedem									
nach		Ø		Ø	+	+	+	Ø	Ø
i.v.		Ø		Ø	Ø	+	Ø	Ø	Ø

4. Ergebnisse

Gruppe I:

Es fanden sich kleine umschriebene Blutungen im Bereich der Einmündungsstelle des ductus pancreaticus accessorius (Santorini). Ansonsten fielen keine makroskopischen Veränderungen auf.

Bei der histologischen Untersuchung waren neben geringen Zeichen einer Kreislaufstörung mit mäßiger Hyperaemie, kleinsten Blutungen und vorwiegend hämorrhagischer Oedembildung, Zeichen einer intraductulären Speichelstauung nur in kleinem Ausmaß zu erkennen.

Gruppe II:

Makroskopisch waren hier neben einer leichten oedematösen Anschwellung des Pankreas-Corpus die gleichen Veränderungen wie bei der vorherigen Gruppe zu erkennen.

Mikroskopisch fielen eine deutlichere Hyperaemie mit geringen Blutungen und vorwiegend serösem, teils hämorrhagischem, teils leukozytärem aber geringgradigem Oedem auf. Auch hier waren kaum Zeichen einer Speichelstauung zu finden. Parenchymnekrosen und Fettgewebnekrosen waren nur sehr gering ausgeprägt.

Gruppe III:

Auch bei dieser Gruppe konnten außer leichten oedematösen Anschwellungen des Pankreaskörpers nur im Bereich der ligierten Gangmündung stärkere Blutungen gesehen werden.

Bei der feingeweblichen Untersuchung fand sich gegenüber den vorherigen Befunden ein deutlicheres Oedem mit teils seröser, teils hämorrhagisch-leukozytärer Komponente. Eine Speichelstauung war auch hier nur gering ausgeprägt. Nekrosen des exkretorischen Drüsenepithels konnten nur ganz vereinzelt nachgewiesen werden. Fettgewebnsnekrosen hatten sich in unterschiedlichem Ausmaß entwickelt. Die Pankreasschwänze waren bis auf eine geringe Hyperaemie ohne pathologischen Befund.

Gruppe IV:

Es fanden sich eine Schwellung des Corpusbereiches mit deutlich hervortretender Läppchenzeichnung, stecknadelkopfgroße weißliche Stippchen und kleine Blutungsherde. Peripher waren kalkspritzerartige Veränderungen im angrenzenden Gewebe vorhanden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich ein schweres hämorrhagisch-seröses Oedem, vorwiegend perivaskulär angeordnet mit Oedemstraßen und -seen, vereinzelt kleinen Parenchymnekrosen in den Randbezirken des Parenchyms, große und kleine Gänge mit peripherer Speichelstauung. Stellenweise fanden sich auch kleine Blutungen bei weitgestellten und hyperaemischen Gefäßen. Fettgewebnsnekrosen waren ebenfalls in geringem Ausmaß vorhanden. Der Schwanzbereich war bis auf eine leichte Hyperaemie ohne pathologischen Befund.

Gruppe V:

Bei der Sektion bestand ausschließlich im Pankreas-Corpus-Bereich eine starke oedematöse Schwellung mit Blutungen und nekrotischen Bezirken. Fettgewebse Nekrosen waren bei allen Tieren, besonders stark bei den Hunden K 11 und K 14, ausgeprägt. Die Pankreasschwänze erschienen auch hier makroskopisch von den pathologischen Veränderungen verschont (Abb. I).

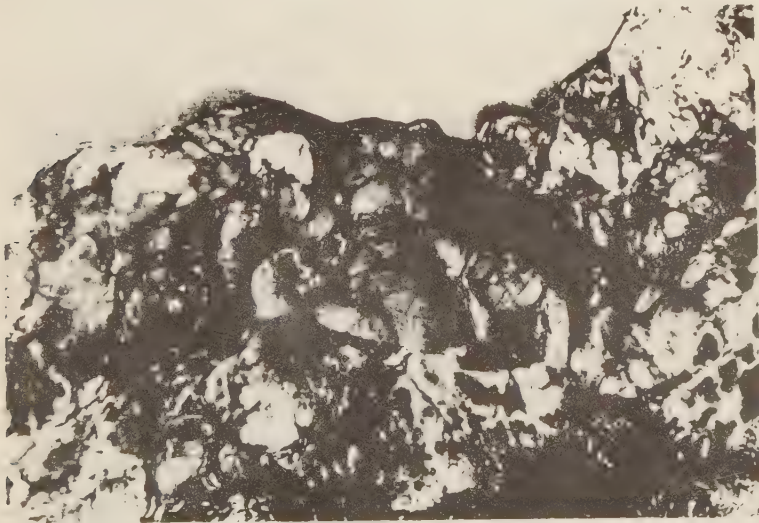


Abb. I: Tryptische Pankreatitis bei vorgebahntem Speicheloedem mit massiven Nekrosen. (Hund K 11; Nekrosen hell, hämorrhagische Bezirke dunkel.)

Histologisch konnten ähnliche Befunde in Bezug auf die Kreislaufstörungen (Hyperaemie, Blutungen usw.) wie bei der vorherigen Gruppe erhoben werden, jedoch fand sich ein ungleich stärker ausgebildetes und überwiegend seröses

Oedem, bei dem die hämorrhagische und leukozytäre Komponente relativ zurücktrat. Weiterhin waren Zeichen einer deutlichen Speichelstauung, sowie Läsionen am Gangsystem und in allen Fällen herdförmige, unterschiedlich große, teils im Randbereich der Läppchen, teils auch im Innern gelegene tryptische Parenchymnekrosen nachweisbar. Die Schwanzteile der Drüse waren zum Teil unauffällig, zum Teil fanden sich auch hier Oedembildungen und kleine Parenchymnekrosen. Fettgewebstekrosen waren peripankreatisch in allen Fällen stark ausgeprägt (Abb. II und Abb. III).

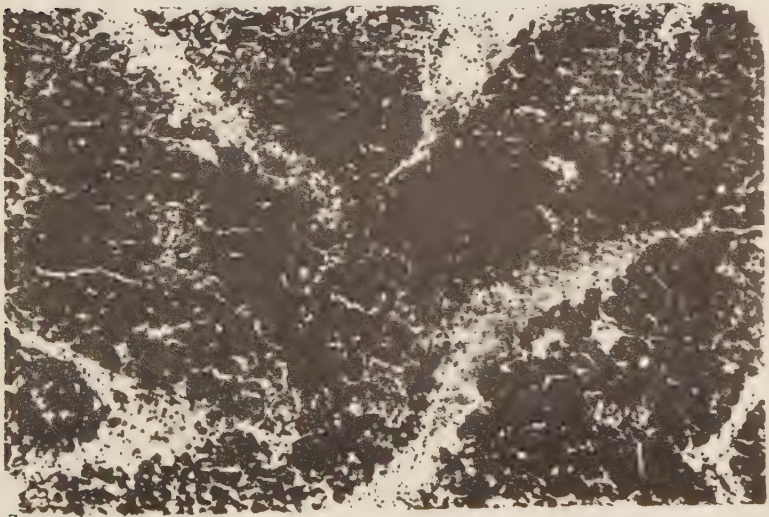


Abb. II: Tryptische Pankreatitis mit breiten vorwiegend serösen Oedemstraßen und frischen Parenchymnekrosen. (Hund K 12, Paraff., Haemat.-Eos., Mikr. Vergr.: 100-fach.)

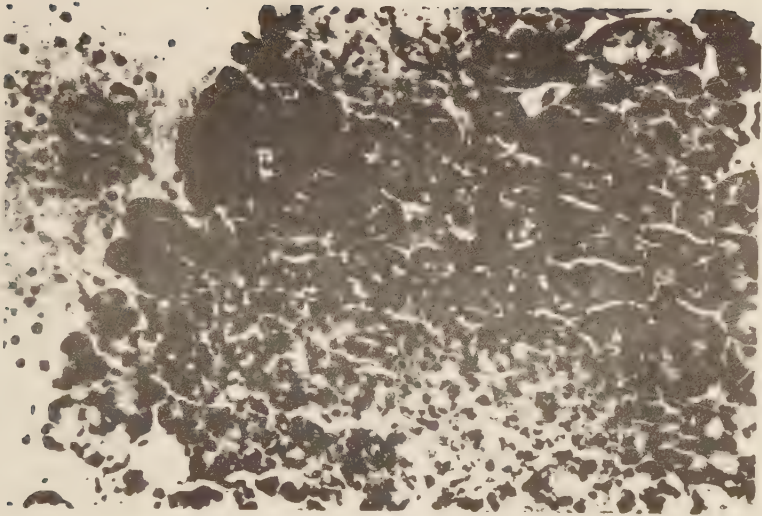


Abb. III: Tryptische Pankreatitis mit frischen Parenchymnekrosen. (Hund K 12, Paraff., Haemat.-Eos., Mikr. Vergr.: 250-fach.)

Gruppe VI (Kontrollgruppe):

Die Kontrolltiere zeigten am Pankreas makroskopisch und mikroskopisch im Bereich des Corpus ein mäßig ausgeprägtes hämorrhagisches Oedem; weiterhin fanden sich eine deutliche Hyperaemie und disseminierte, bis pfennigstückgroße frische Blutungen. Parenchymnekrosen bzw. Fettgewebnekrosen waren nicht nachweisbar.

Tab. IV: Histologische Veränderungen am Pankreas

Gruppe	Kreislaufstörungen					Parenchymläsionen			
	hyper- aemie	Blutungen	serös	Oedem häm.	leukoz.	Speichel- stauung	Gang- läsion	paren- chym- nekrosen	Fett- gewebs- nekrosen
I	+	(+)	(+)	+	(+)	(+)	Ø	Ø	Ø
II	+	+	+	(+)	(+)	(+)	Ø	(+)	(+)
III	+	+	+	++	(+)	(+)	Ø	(+)	++
IV	+	+	++	++	(+)	+	Ø	+	+
V	+	+	++/+++	+	++	+	+	++	+++
VI	+	+	(+)	+	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Die übrigen Organe, die zur histologischen Untersuchung gelangten, zeigten nur uncharakteristische Befunde.

5. Diskussion

Die Ergebnisse an den Tieren der Gruppe V zeigten, daß mit dem angewandten Modell eine tryptische Pankreatitis erzeugt werden kann. Bei den Tieren der übrigen Gruppen stand pathologisch-anatomisch meist ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes hämorrhagisches Oedem im Vordergrund. Eine Speichelstauung war nur in geringem Ausmaß vorhanden, Läsionen des Gangbaums fehlten. Auch Parenchymnekrosen und Fettgewebsnekrosen waren nur vereinzelt zu sehen. - Diese Diskrepanz zwischen den einzelnen Versuchsmodellen läßt einige pathogenetische Folgerungen zu:

Wenn, wie bei Gruppe VI (Kontrollgruppe), Bradykinin auf eine vollkommen intakte Drüse trifft, kommt es lediglich zu gering ausgeprägten pathologischen Veränderungen - leichtes hämorrhagisches Oedem, geringe Blutungen - im Sinne einer Kreislaufdepression. Dies entspricht der Wirkung i. v. applizierten Bradykinins auf das periphere Gefäßsystem.

Bei Hund K 1 (Gruppe I), dem kürzesten Versuchsmodell - Tod direkt post operationem - fehlte eine Sekretlockung nach der vollzogenen Ligierung des Ausführungsganges völlig. Es wurde im Gegenteil das Sekretpotential vor der Gangligatur und der anschließend erfolgten Injektion von Bradykinin durch die vorherige Gabe eines Sekretstimulators herabgedrückt. So trafen wir auf eine gleichsam "leere" Drüse. Auch bei Hund K 2 der gleichen Versuchsgruppe und bei den Tieren der Gruppe II war die Drüse sozusagen leergespritzt, so daß der nach

der Ligierung des Ductus Santorini erfolgte Sekretionsreiz von der Drüse nicht mehr genügend befolgt werden konnte. Es konnte also kein Speicheloedem entstehen. Eine tryptische Pankreatitis war nicht nachweisbar. Dies beweisen die histologischen Befunde, die auch hier wieder hauptsächlich durch das Bradykinin ausgelöste Veränderungen im Sinne einer Kreislaufdepression zeigen. Die übrigen Veränderungen sind wohl als Folge der Manipulation am Pankreas aufzufassen.

Obwohl bei der Gruppe III eine Sekretstimulierung erst nach gesetzter Gangligatur vorgenommen wurde, entstand keine tryptische Pankreatitis. Es fehlten die Zeichen einer massiven Speichelstauung und eines Speicheloedems. Die Anbahnung von Speicheloedem und Speichelstauung ist in stärkerem Ausmaß bei dem Versuchstier der Gruppe IV gelungen, da offensichtlich die injizierte Menge von 10 ml Sekretin einen größeren Speichelfluß hervorruft als 5 ml Cecekin (Gemisch aus Pankreozymin und Sekretin) bei der Gruppe III. - Ein Sekretionsreiz mit Sekretin ergibt eine starke Saftproduktion mit geringer Fermentkonzentration. Pankreozymin produziert dagegen wenig, aber fermentreichen Speichel. Die effektive Menge der Fermente scheint nicht sehr unterschiedlich zu sein (FORELL und STAHLHEBER 1964).

Bei der Versuchsgruppe IV wurde Bradykinin nicht selektiv intraarteriell, sondern peripher appliziert. Trotz der kurzen Halbwertszeit der Kinine scheint die Dosis, die das Erfolgsorgan erreichte, groß genug gewesen zu sein, um im Rahmen einer allgemeinen Kreislaufdepression

am Pankreas zu einer Permeabilitätssteigerung zu führen. Die pathologischen Veränderungen, die zwar stärker ausgeprägt waren als bei sämtlichen vorherigen Versuchsmodellen, reichten aber noch nicht zur Erzeugung des Vollbildes einer tryptischen Pankreatitis aus.

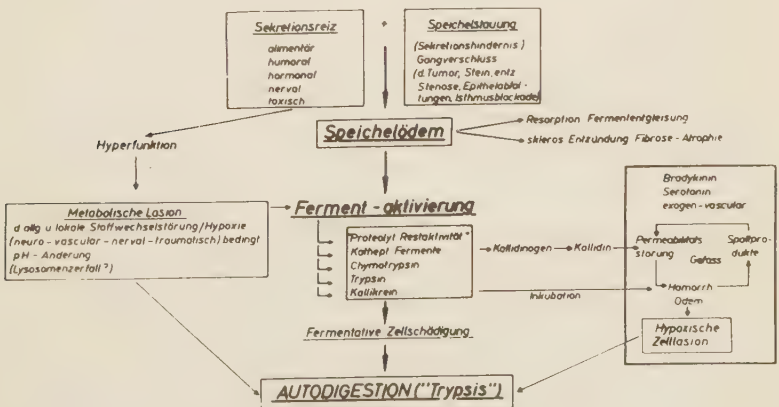
Die geforderten pathogenetischen Voraussetzungen (Sekretionsreiz, Abflußhindernis, Gewebsschädigung der Azinusepithelien, Fermentaktivierung) scheinen bei den Versuchen der Gruppe V vorhanden gewesen zu sein: Durch die intraduktuläre Injektion von 10 ml NaCl vor der Gangligierung kam es zu einer Sistierung der Sekretion der Azinusdrüsen, da wegen des an sich geringen Sekretionsdruckes des Pankreas nur ein leichter Gegendruck notwendig war, um dies zu erreichen. Der darauf einsetzende Sekretionszwang durch die Cecekininjektion wird also der Forderung der Sekretion gegen Hindernisse vollaufgerecht. - Morphologisch fanden sich bei dieser Gruppe deutliche Zeichen der Speichelstauung und - trotz einer höheren Bradykinindosis (50 ug) - ein vorwiegend seröses Oedem. Die aufgetretenen tryptischen Nekrosen sind als Resultat des Zusammenwirkens von Speicheloedem, funktioneller Zellbelastung und hypoxischer Schädigung der Drüsenepithelien durch kininbedingte Paralyse des intrapankreatischen Kreislaufs zu erklären. Durch die Bradykinin-Applikation ist lediglich durch die Steigerung der Kapillarpermeabilität und Extravasatbildung die Möglichkeit einer Inkubation von Serum mit Speichelflüssigkeit geschaffen worden, wodurch die für eine Auto-

digestion und für eine weitere Kininliberierung notwendigen Fermente aktiviert werden können. Im weiteren Verlauf kommt es zur fortlaufenden Fermentaktivierung, die wiederum zur Kininfreisetzung führt. So entsteht ein *circulus vitiosus*.

Diese Versuchsanordnung entspricht *in vivo* weitgehend den *in vitro* durchgeführten Inkubationen von Blut mit Trypsin (ANDERSON 1961; DOERR und BECKER 1961; HOFERICHTER 1964).

In diesem Modell wird also eine Stufe im Ablauf der tryptischen Pankreatitis vorweggenommen, die anscheinend erst nach einer Fermentaktivierung bei vorbestehendem Speicheloedem durch metabolische Läsion entsteht (Tab. V). Somit könnte dem Bradykinin eine unterhaltende Funktion des pathologischen Ablaufs bei der tryptischen Pankreatitis zukommen.

Tab. V: Schema der Pathogenese der tryptischen Pankreatitis (nach KÖSSLING, NAGEL und SCHÄFER 1967)



Eine weitere Abklärung dieser experimentellen Befunde sowie die Beantwortung der Frage, ob dem Bradykinin tatsächlich eine wichtige Rolle beim Ablauf der tryptischen Pankreatitis beim Menschen zuzuerkennen ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Hierbei wird wohl eine große Rolle spielen, inwieweit eine exakte Kininbestimmung im Verlaufe dieser Erkrankung möglich sein wird.

Insbesondere könnten diese Experimente für die Entstehung einer tryptischen Pankreatitis nach chirurgischen Eingriffen, Schockzuständen, Oberbaucherkrankungen und sonstigen Traumen bei vorgeschädigtem Organ durch Freisetzen von Kininen erklärbar werden. Hierbei würden die Kinine die Rolle eines Zündfunkens durch die Störung des intrapankreatischen Kreislaufs spielen.

6. Zusammenfassung

Es wird über kasuistische Untersuchungen an 17 Hunden berichtet, bei denen in verschiedenen Modellen der Versuch unternommen wurde, mittels selektiver i.a. Bradykinininjektion eine tryptische Pankreatitis zu erzeugen. Gleichzeitig wurde die pathogenetische Bedeutung einer Speichelstauung bzw. eines Speicheloedems geprüft. Nach Tötung der Tiere wurden histologische Untersuchungen am Pankreas sowie an Niere, Lunge, Leber und Herz durchgeführt.

Nur bei genügender Speichelstauung, somit vorhandenem Speicheloedem, wurde auf Bradykinininjektion die Ausbildung einer tryptischen Pankreatitis beobachtet. Die Befunde werden diskutiert.

Abschließend wird kurz auf die mögliche Bedeutung des vorliegenden Modells für die Pathogenese der menschlichen tryptischen Pankreatitis eingegangen. Danach erscheint es möglich, die Entstehung einer tryptischen Pankreatitis nach Krankheitszuständen, die mit einer Kininliberierung einhergehen (Oberbaucherkrankungen, Traumen, chirurgische Eingriffe, verschiedene Schockzustände), zu erklären.

7. Literatur

- ANDERSON, M.C. Pancreatic hemorrhage. Relationship to necrotizing pancreatitis. Arch. Surg. 83, 467 (1961)
- ANDERSON, M.C. and BERGAN, J.J. Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis. Ann. Surg. 154, 58 (1961)
- BECKER, V. Sekretionsstudien am Pankreas. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie, Heft 1, Stuttgart 1957
- BECKER, V. Wesen und Ursachen der tryptischen Pankreatitis. Internist 2, 366 (1961)
- BECKER, V. Tryptische Pankreatitis und tryptische Nekrose. Dtsch. med. Wschr. 89, 671 (1964)
- BLEYL, U. Die sogenannte nervale Pankreatitis und ihre pathophysiologischen Grundlagen. Zschr. Gastroenterologie 1, 355 (1963)
- BLÜMEL, G., und GRÖZINGER, K. H. Experimentelle Untersuchungen bei der durch Fettemulsionen ausgelösten Pankreatitis der Katze. Wien. klin. Wschr. 78, 847 (1966)

- BLÜMEL, G.,
KLAUSER, G.,
NEUMAYR, A.,
PESCHL, L., und
RETTENBACHER-TEUBNER, H. Die Bedeutung der Plasmakinine bei der Entstehung des Dumping-Syndroms. Med. Welt 46, 2751 (1967)
- CERLETTI, A., und
STÜRMER, E. Bradykinin. Dtsch. med. Wschr. 86, 678 (1961)
- CHAUMONT, A. J., und
FRÜHLING, L. Vortrag auf dem 27. Internat. Kongreß f. Arbeitsmedizin, Straßburg 1954. Zit. bei GÜTHERT, H., in: Spezielle pathologische Anatomie, hrsg. v. KAUFMANN, Bd. 2, T. 2, S. 1364, 11. u. 12. Aufl., Berlin 1958
- CHIARI, H. Autodigestionsnekrose des Pankreas. Straßburg. med. Ztg. Heft 2 (1911)
- CREUTZFELD, W.,
SÖLING, H. D., und
KETTERER, H. Intrapankreatische Aktivierung von proteolytischen Fermenten und Trapsylolwirkung bei der experimentellen Pankreatitis der Ratte. Klin. Wschr. 41, 1002 (1963)
- CREUTZFELD, W.,
SCHMIDT, H., und
HARBACH, I. Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Trypsinaktivators auf Enzymaktivitäten und Morphologie bei der Taurocholatpankreatitis der Ratte. Klin. Wschr. 43, 15 (1965)
- DOERR, W., und
BECKER, V. Über die experimentelle Erzeugung der tryptischen Pankreatitis. Therap. Mber., Basel 33, 3 (1961)

- DOERR, W.,
DIEZEL, P. B., und
GRÖZINGER, K. H. Pathogenese der experimentellen
autodigestiven Pankreatitis.
Klin. Wschr. 43, 125 (1965)
- ELLIOTT, D. F.,
LEWIS, G. P., and
HORTON, E. W. Actions of pure Bradykinin.
J. Physiol. (London) 153, 473 (1960)
- FORELL, M. M., und
STAHLHEBER, H. Über die Wirkung von Sekretin und
Pankreozymin auf die exkretorische
Pankreasfunktion und ihre diagno-
stische Anwendungsmöglichkeit.
Klin. Wschr. 42, 675 (1964)
- GREEF, K. Der Kininogengehalt des Plasmas
beim experimentellen Schock.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie,
S. 135, Stuttgart 1966
- GREEF, K.,
SCHARNAGEL, K.,
LÜHRUND, R., und
STROBACH, H. Die Abnahme des Kininogengehaltes
des Plasmas beim toxischen, anaphy-
laktischen und anaphylaktoiden
Schock.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper.
Path. 253, 235 (1966)
- GRUBER, G. B. Pathologie der Bauchspeicheldrüse.
In: Handbuch der pathologischen
Anatomie, Bd. 5, T. 2, S. 211,
Berlin 1929
- HABERMANN, E. Mechanismus der Kininbildung.
Neue Aspekte der Trasyloltherapie,
S. 126, Stuttgart 1966

- HABERMANN, E. Das Kininsystem - pathophysiologische Bedeutung und therapeutische Konsequenzen.
Internist 7, 365 (1966)
- HABERMANN, E. Referat auf dem Symposion über die klinische Bedeutung der Gefäß- und Kreislaufwirkung von Trasylol, München 1968.
Nach Med. Welt 51, 2839 (1968)
- HAIG, T. H. B., and
THOMPSON, A. G. The effect of a Kallikrein inactivator on experimental acute pancreatitis.
Canad. J. Med. Surg. 7, 97 (1964)
- HALSTEAD, W. S. Retrojection of bile into the pancreas, a cause of acute hemorrhagic pancreatitis.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 12, 179 (1901)
- HAMBERG, U. Isolation and molar activity of human Bradykinin.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 7, 95 (1962)
- HAMPERL, H. Zur pathologischen Anatomie der Bauchspeicheldrüse.
Wien. klin. Wschr. 2, 1537 (1933)
- HILTON, S. M., and
JONES, M. Plasmakinin and functional vasodilatation in the pancreas.
J. Physiol. 165, 35 P (1963)

- HOFRICHTER, J.,
NEMIR, P., and
DRABKIN, D. L. Protective effect of proteinase inhibitors in acute necrotizing pancreatitis.
Surg. Forum (Philadelphia, Chicago) 309 (1962)
- HOFRICHTER, J. Experimentelle Pankreatitis. Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie des exokrinen Pankreas.
Europäisches Pankreas-Symposium, Erlangen 1963, S. 179, Stuttgart 1964
- KATSCH, G. Zur Klinik der Pankreas-Erkrankungen.
Verh. Ges. Verdauungskrkh. S 89, Berlin 1925
- KATZ, W.,
SILVERSTEIN, M.,
KOBOLD, E. E., and
THAL, A. P. Trypsin release, Kinin production and shock.
Arch. Surg. 89, 322 (1964)
- KERN, E. Die akuten Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse unter besonderer Berücksichtigung der leichteren Formen und ihrer Bedeutung für die Chirurgie.
Erg. Chir. (Berlin) 43, 1 (1961)
- KÜSSLING, F. K.,
NAGEL, M., und
SCHÄFER, A. Experimentelle tryptische Pankreatitis durch metabolische Läsion. Serologische, histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen.
Zschr. Gastroenterologie 5, 158 (1967)

- LEWIS, G. P. Plasma-Kinin-forming enzymes in body fluids and tissues. J. Physiol. 147, 458 (1959)
- MAYER, A. Neue Gesichtspunkte zur Biochemie, Klinik und Therapie der Peritonitis. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 182 (1965)
- Mc CUTCHEON, A. D. A fresh approach to pathogenesis of pancreatitis. J. Brit. Soc. Gastroenterol. 9, 296 (1968)
- MÜNCH, P. Akute Pankreatitis mit Arrosion der Milzarterie und tödlicher Blutung. J. Amer. Med. Ass. 82, (1924)
- MOLANDER, D. W., and BELL, E. T. Relation of cholelithiasis to acute hemorrhagic pancreatitis. Arch. Path., Chicago 41, 17 (1946)
- NAGEL, M. Zur Beeinflussung der experimentellen Peritonitis durch Trasylol. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 313, 897 (1965)
- NAGEL, M. Untersuchungen zur Wirkung des Trasylol bei der tierexperimentellen Peritonitis. Neue Aspekte der Trasyloltherapie, S. 147, Stuttgart 1966
- NEMIR, P., and DRABKIN, D. L. The pathogenesis of acute necrotizing hemorrhagic pancreatitis. Surgery, S. Louis 40, 171 (1956)

- OPIE, E. L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 12, 182 (1901)
- POPPER, H. L.,
NECHELES, H., and
RUSSEL, K. C. Transaction of pancreatic edema into pancreatic necrosis.
Surg. Gyn. Obstetr. 87, 79 (1948)
- ROCHA E SILVA, M.,
BERALDO, W. T., and
ROSENFELD, G. Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin.
Amer. J. Physiol. 156, 261 (1949)
- RYAN, J. W.,
MOFFAT, J. G., and
THOMPSON, A. G. Role of Bradykinin system in acute hemorrhagic pancreatitis.
Arch. Surg. 91, 14 (1965)
- SCHMIDT, H., und
CREUTZFELD, W. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Pankreatitis-Pathogenese.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72, (1966)
- SCHMIDT, H.,
CREUTZFELD, W., und
HABERMANN, E. Phospholipase A - ein möglicherweise entscheidender Faktor in der Pathogenese der akuten Pankreatitis.
Klin. Wschr. 45, 163 (1967)
- SCHÖN, H., und
HENNING, N. In vitro-Untersuchungen zur Pathogenese der sogenannten tryptischen Pankreatitis.
Med. Exper. (Basel) 8, 83 (1963)

- SIEGEL, M., und
WERNER, M. Allergische Pankreatitis bei einer
Sensibilisierung gegen den Kalli-
krein-Trypsin-Inaktivator.
Dtsch. med. Wschr. 90, 1712 (1965)
- STÜRMER, E. Plasmakinine.
Schweiz. med. Wschr. 96, 1667 (1966)
- THAL, A. P.,
KOBOLD, E., and
HOLLENBERG, M. J. The release of vasoactive sub-
stances in acute pancreatitis.
Amer. J. Surg. 105, 708 (1963)
- THAL, A. P., and
SARDESAI, V. M. Shock and the circulating poly-
peptides.
Amer. J. Surg. 110, 308 (1965)
- WANKE, M. Die experimentelle Pankreatitis.
Zwanglose Abhandlungen aus dem
Gebiet der normalen und pathologi-
schen Anatomie, Heft 19, Stutt-
gart 1968
- WERLE, E. Plasma-Kinine.
Münch. med. Wschr. 105, 2486 (1963)
- ZÜGE, E. Metabolische Faktoren in der Patho-
genese der nicht-biliären autodi-
gestiven Pankreatitis.
Inaugural-Dissertation Mainz 1969

Lebenslauf

Am 18. Dezember 1940 wurde ich als viertes Kind des Frauenarztes Dr. med. Viktor Metz und seiner Ehefrau Ruth, geb. Hübner, in Breslau geboren.

Nach der Flucht 1945 wurde ich im Herbst 1946 in Schönau bei Heidelberg eingeschult. Ab 1948 besuchte ich die Volksschule in Darmstadt, um 1951 auf das Ludwig-Georgs-Gymnasium überzuwechseln. Hier legte ich im Februar 1960 mein Abitur ab. Im Sommersemester 1960 begann ich mit dem Studium an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, wo ich mich anfangs in der Philosophischen Fakultät für die Fächer Latein und Geschichte einschrieb. Im Sommersemester 1961 wechselte ich an der gleichen Universität in die Medizinische Fakultät über. Hier legte ich am 25. April 1962 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 28. April 1964 die ärztliche Vorprüfung und - nach einsemestrigem Wechsel an die Heidelberger Universität - am 3. Oktober 1967 die ärztliche Prüfung ab.

Meine Approbation als Arzt erhielt ich nach zweijähriger Medizinalassistentenzeit am 3. Oktober 1969. Zur Zeit befinde ich mich in der Facharztweiterbildung in der Hautklinik der Darmstädter Städtischen Kliniken.

Seit 1968 bin ich mit Frau Anita, geb. Depner, verheiratet und habe aus dieser Ehe zwei Kinder.

Dem Direktor des Pathologischen Institutes,
Herrn Prof. Dr. med. H. Bredt, und der Chirurgischen Klinik der Johannes-Gutenberg-Universität, Herrn Prof. Dr. med. F. Kümmerle, danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Bei Herrn Prof. Dr. med. F. K. Kößling bedanke ich mich herzlich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit, bei Herrn Prof. Dr. med. M. Nagel und Herrn Prof. Dr. med. J. Schier für die Hilfe bei dem chirurgischen Teil der Experimente.

